



АТОРИС®
аторвастатин

Надійний шлях до мети



10
Десятиріччя довіри

Вазиліп®
симвастатин

Вазиліп. Сердечний друг

АТОРИС® аторвастатин

Показання: Гіперліпідемія, **Дозування:** Початкова доза: 10 мг на добу, максимальна доза: 80 мг на добу, **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату, захворювання печінки в активній стадії, підвищення рівня сироваткових трансаміназ (більш ніж в 3 рази від верхньої границі норми) невідомої етіології, захворювання скелетних м'язів, вагітність та період годування груддю. Ефективність та безпеку застосування Аторису у дітей віком до 10 років не вивчали, тому лікування препаратом дітей цієї вікової категорії не рекомендується. **Побічні явища:** Найчастіше зустрічаються порушення травного тракту (закреп, нудота, метеоризм, біль у животі, диспепсія та діарея), головний біль, м'язові болі та порушення сну, рідко спостерігається підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ), яке є дозозалежним. Важливими, але дуже рідкісними побічними явищами, є ускладнення з боку м'язів (міопатія), яка проявляється у вигляді м'язового болю, м'язової слабкості та підвищення рівня м'язової фракції креатинфосфокінази. **Упаковка:** 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 10 мг, 20 мг та 40 мг. За детальнішою інформацією звертайтеся до інструкції з використання препарату.

За більш детальною інформацією звертайтеся до представництва.
Представництво в Україні
вул. Старонаводницька 13, секція В-Г, 3 поверх, 01015 Київ, а/с 42,
тел. (044) 569 28 38; факс (044) 569 28 48, Е-пошта: krka@krka.kiev.ua

ВАЗИЛІП® симвастатин

Показання: Ішемічна хвороба серця, гіперхолестеринемія, **Дозування:** Початкова доза: 10-20 мг на добу, максимальна доза: 80 мг на добу, **Протипоказання:** Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату; захворювання печінки в активній стадії; стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ невідомої етіології; вагітність та період годування груддю; комбіноване застосування потужних інгібіторів активності цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4), наприклад, ітраконазолу, кетоконазолу, інгібіторів протеази ВІЛ, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону. **Побічні явища:** Закреп, нудота, метеоризм, диспепсія, болі в животі, діарея, блювота, головний біль, порушення сну та підвищення рівня ферментів печінки; рідше спостерігається запаморочення, почуття втоми, м'язова слабкість, свербіж та алопеція. Надзвичайно рідко (зарєєстровані поодинокі випадки) може спостерігатися депресія, периферична нейропатія, порушення потенції, порушення функції нирок, протеїнурія, помутніння кришталіка, дерматоміозити, шкірні висипання та екзема, міопатія, яка проявляється у вигляді м'язового болю, м'язової слабкості та підвищення рівня м'язової фракції креатинфосфокінази. У виняткових випадках може розвиватись рабдоміоліз з наступною нирковою недостатністю. **Упаковка:** 14 та 28 таблеток по 10 мг, 20 мг та 40 мг. За детальнішою інформацією звертайтеся до інструкції з використання препарату.



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність у поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у женщин

В.И. ВОЛКОВ, д. мед. н., профессор; А.С. ИСАЕВА, к. мед. н.

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины»,
отдел атеросклероза и ИБС, Харьков

Резюме

Особливості діагностики і лікування ішемічної хвороби серця у жінок

В.І. Волков, Г.С. Ісаєва

В огляді підсумовано сучасні дані про ішемічну хворобу серця у жінок. Особливості діагностики, перебігу і лікування захворювання розглядаються з позицій гендерної медицини. У статті представлено як дані фундаментальних досліджень, так і можливість їх використання в клінічній практиці.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, жінки, діагностика, лікування

Summary

Diagnostic and treatment features of ischemic heart disease in women

V.I. Volkov, A.S. Isayeva

Present review summarizes modern data concerning ischemic heart disease in women. Diagnostic and therapy features of disease are considered from the gender medicine points of view. Not only theoretical data are given in the paper, but also their clinical practical possible use.

Key words: ischemic heart disease, women, diagnosis, treatment

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти как у мужчин, так и у женщин. Современные популяционные исследования и регистры показали, что заболевание у женщин протекает с большим числом осложнений, хуже поддается медикаментозной терапии, а результаты оперативного лечения значительно менее оптимистичны, чем у пациентов мужского пола. Безусловно, данное явление тесно связано с особенностями женской физиологии и анатомии. Дополнительное значение имеют такие факторы, как цикличное влияние на сердечно-сосудистую систему женщин половых гормонов, беременности и менопаузы. В течение длительного времени женщин систематически недостаточно включали в многоцентровые клинические исследования. Например, из 272 систематических обзоров, посвященных ИБС, только 32 содержали информацию о течении заболевания у женщин [2]. Данные Food and Drug Administration свидетельствуют, что за период с 1995 по 2000 год из 300 исследований новых препаратов, только в 163 уделялось внимание особенностям их применения у женщин. При этом у 11 из исследованных препаратов были обнаружены различия в фармакокинетике у мужчин и женщин [3]. Существующие особенности физиологии сердечно-сосудистой системы, недостаточность современных

знаний и отсутствие необходимой социальной настороженности усугубляют сложности диагностики ИБС и поиска оптимальной стратегии терапии именно для пациенток женского пола.

Особенности оценки болевого синдрома у женщин

В возрасте от 45 до 65 лет у одной из девяти женщин развиваются симптомы того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, при этом боль в груди является наиболее часто встречающимся симптомом [4]. Как правило, на этом этапе и появляются первые диагностические трудности. Так, у женщин, обратившихся к врачу в связи с болью в груди, намного сложнее интерпретировать ее, чем у мужчин. Особые сложности возникают, если врач должен заподозрить или исключить ИБС. Эксперты Общества кардиологов утверждают, что для правильной постановки диагноза ИБС достаточно детального, методичного расспроса пациента, а все дополнительные методы исследования служат, скорее, для оценки риска и определения тактики ведения пациента [5]. Именно этот основной механизм диагностики у женщин неэффективен, так как заболевание чаще проявляется атипичным болевым синдромом, реже отмечается четкая связь с физической

нагрузкой, чаще – с ментальным или эмоциональным стрессом. Кроме того, у женщин преобладают такие симптомы, как тошнота, одышка, дискомфорт в эпигастрии, изолированная боль в левом плече, шее. Так, по данным J.C. McSweeney et al., за 1 месяц до серьезного коронарного события обследованные ими пациенты как первое проявление заболевания отмечали в 71% случаев тошноту, в 48% – пробуждения во время сна, в 42% – одышку. Тревожность называли 36% женщин, нарушение переваривания пищи – 39%, учащение сердечного ритма – 27%, слабость/тяжесть в руке – 25%. По данным авторов, эквивалентом приступа ангинозной боли являлись: одышка – у 58%, слабость – у 55%, тошнота – у 43%, холодный пот – у 39%, ощущение дурноты – у 34%, слабость/тяжесть в руке – у 36% пациенток [6]. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большой частотой встречаемости у них вазоспастического компонента, микрососудистой ишемии и часто сопутствующей некоронарной сердечной боли, например, при пролапсе митрального клапана [7]. С. J. Repine et al. при обследовании 5125 пациентов обоего пола с подтвержденной ИБС, среди которых женщины составляли 57%, показали, что женщины чаще, чем мужчины, страдают от боли в покое и во время сна [8]. Более того, женщины могут использовать совершенно «иной язык» для описания болевых ощущений, склонны преуменьшать либо преувеличивать их значимость. Эти психологические особенности также значительно затрудняют интерпретацию боли в груди у женщин. Одним из возможных объяснений может быть способность женских половых гормонов самостоятельно изменять порог болевой чувствительности. Особого внимания заслуживает группа пациенток, предъявляющих типичные для стенокардии жалобы, но имеющих интактные коронарные артерии при ангиографии. Например, в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) было выявлено отсутствие значимого поражения коронарных артерий у 50% женщин, имеющих типичный болевой синдром [9]. Показано, что у пациенток с кардиальным синдромом Х имелась более высокая активность в области правой insula – области мозга, отвечающей за получение и частичную обработку кардиопульмональной болевой чувствительности. Следует отметить, что у мужчин, пациенток с доказанным атеросклерозом коронарных артерий, а также в контрольной группе (здоровые добровольцы), подобных изменений в правой insula не наблюдалось [10]. Неоднократно показано, что именно стенокардия является первым проявлением ИБС у женщин, тогда как у мужчин заболевание чаще манифестирует инфарктом миокарда или внезапной сердечной смертью [7]. Именно поэтому, несмотря на сложности интерпретации болевого синдрома у женщин, следует проводить внимательный и детальный расспрос. A. Legman, G. Soroko на основании результатов исследования WISE рекомендуют при оценке болевого синдрома у женщин прежде всего обращать внимание на впервые появившиеся болевые ощущения и их связь с физической нагрузкой, тогда как локализация боли, по их мнению, имеет меньшее значение [11].

Интерпретация данных ЭКГ покоя у женщин

Сама по себе ЭКГ покоя не является основным методом диагностики ИБС ни у мужчин, ни у женщин. Тем не менее, оценка динамики изменений ЭКГ, подтверждение перенесенного инфаркта миокарда и степени поражения миокарда являются необходимыми этапами диагностики. Однако у пациентов женского пола трактовка изменений ЭКГ покоя может быть куда более

затруднительной, чем у мужчин. В данном случае необходимо учитывать такой фактор, как изменения гормонального фона женщины. Значение имеют ежемесячные циклические колебания, растянутые во времени изменения в ходе пременопаузы и климакса, а также эффекты гормонозаместительной терапии (ГЗТ), которая в современной женской популяции перестала быть редкостью. Например, по данным E. Barret-Conner et al., у 10 из 66 женщин, получавших ГЗТ, и в группе, ГЗТ не получавшей, только у 3 из 75 женщин имелись изменения ЭКГ [12]. Причиной данных изменений не была ИБС. В исследовании, включавшем 1919 женщин различного возраста, получающих и не получающих гормональную терапию, более часто изменения ЭКГ покоя были выявлены в последней группе. Изменения зубца Т чаще отмечались у женщин, не получавших ГЗТ. Также отмечалась связь этих изменений с возрастом пациенток. Так, они были выявлены у 4% женщин возрастной категории 30–39 лет и 11% женщин старше 50 лет. Для сравнения, у женщин, получавших какую-либо ГЗТ, изменения волны Т наблюдались только у 1,1 и 6,6% в соответствующих возрастных категориях. Подобные тенденции были обнаружены также для изменения зубца R, депрессии сегмента ST и увеличения желудочковой проводимости [13]. Данное исследование имеет свои ограничения. В группе получавших ГЗТ было значительно больше курильщиц, кроме того, учитывая отсутствие рандомизации, можно предположить, что врачи реже назначали гормональную терапию пациенткам с уже имеющимися изменениями ЭКГ. Тем не менее, приведенные данные подтверждают возможность изменений ЭКГ под влиянием половых гормонов и при отсутствии поражения коронарных артерий.

Особенности проведения и трактовки результатов нагрузочных тестов у женщин

Тесты с физической нагрузкой являются классическим неинвазивным методом подтверждения диагноза стабильной стенокардии. Долгое время считалось, что чувствительность и специфичность метода равнозначна для пациентов обоего пола. Тем не менее, данные последних исследований показывают неоднозначность такого утверждения. Например, специфичность велоэргометрии для выявления недостаточности коронарного кровотока у мужчин составляет от 74 до 89%, у женщин она значительно ниже – от 33 до 73% [13]. По данным J.M. DeFry et al. частота ложноположительных результатов нагрузочных тестов с оценкой по ЭКГ у женщин варьирует от 25% у пациенток с типичной стенокардией до 50% у пациенток с атипичным болевым синдромом [14]. Логично предположить наличие связи между результатами нагрузочных тестов и гормональным статусом женщины. Так, наименьшее число ложноположительных результатов было выявлено у женщин с сохраненным гормональным статусом до менопаузы, менее специфичны данные тесты у пациенток, получающих ГЗТ, и еще менее информативны – у женщин после менопаузы [13]. Для пациенток женского пола показана также зависимость изменений сегмента ST в ходе нагрузочного теста от фазы менструального цикла [15]. В небольшом исследовании, проведенном G.W. Lloyd et al., было выявлено усиление ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов в дни, предшествующие менструации [16]. Однозначного объяснения данному явлению не найдено, но связывают его, в первую очередь, с вазодилатирующим эффектом эстрадиола,

концентрация которого в крови в эти дни минимальна. Данный эффект может быть обусловлен либо его способностью улучшать эндотелиальную функцию, либо прямым вазодилатирующим действием, подобным антагонистам кальция, а также его способностью уменьшать симпатическую активность и влиять на ангиотензинпревращающий фермент [17].

Учитывая, что нагрузочные тесты с оценкой по ЭКГ нельзя полностью исключить из методов диагностики ИБС в виду их неважности и доступности, возможно, следует пересмотреть критерии постановки диагноза. Например, чувствительность такого критерия, как депрессия сегмента ST на 1 мм, для женщин составляет не более 55%, при сочетании депрессии сегмента ST и дисперсии QT интервала более 70 ms чувствительность метода повышается до 85%. Увеличение продолжительности скорректированного QT интервала (расчет проводился по формуле Bazett) в ходе физической нагрузки более чем на 70 ms является признаком наличия ИБС с чувствительностью и специфичностью 85 и 74% соответственно. Авторы также предлагают для уменьшения ложноположительных результатов у женщин использовать такие критерии, как продолжительность и вариабельность интервала QT. J.M. Defry et al. для повышения точности интерпретации нагрузочных тестов с оценкой по ЭКГ рекомендует учитывать также характеристику боли. Так, для пациенток с атипичным болевым синдромом в 80% случаев результаты нагрузочных тестов имели ложноположительный характер [14]. Также может быть дополнительно использован индекс Дюка для более точного определения прогноза по данным нагрузочных тестов с оценкой по ЭКГ.

Использование методов визуализации миокарда для оценки стресс-тестов у женщин

Эффективной альтернативой нагрузочным тестам с оценкой результатов по ЭКГ могут быть тесты с оценкой состояния миокарда методом ультразвуковой диагностики, сцинтиграфии и МРТ. Так, например, в анализе, проведенном Y.S. Kwok et al., сравнивали чувствительность и специфичность нагрузочных тестов с оценкой по ЭКГ, поглощению таллия и ультразвуковой визуализации миокарда. В анализ были включены 27 работ, в которых исследования проводились не менее чем на 50 женщинах, результаты функциональных тестов сравнивали с данными коронарографии [18]. Так, наименьшей чувствительностью и специфичностью обладали тесты, в которых использовалась поверхностная ЭКГ (0,61 и 0,7 соответственно), данные показатели были выше для тестов, в которых оценивалось поглощение таллия (0,78 и 0,74 соответственно) и наиболее эффективна у женщин оказалась ультразвуковая визуализация миокарда (0,86 и 0,79 соответственно). В исследовании M.R. Dhond et al., включившем 345 пациенток, оценивалась прогностическая значимость изменений ЭКГ при проведении добутаминовой пробы. Доказано, что изменения поверхностной ЭКГ не имели самостоятельной ценности без данных УЗИ [19]. В мета-анализе, включившем более 80 исследований, чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии у женщин составила 76% и 86% соответственно [20]. Еще более высокая чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии (90 и 85%) для пациенток женского пола была показана в работе C.M. Schannwell et al. [21].

Доказано не только диагностическое, но и прогностическое значение стресс-эхокардиографии с фармакологическими про-

бами [22]. Так, например, частота сердечно-сосудистых событий у пациенток, имеющих отрицательные результаты дипиридамовой пробы стресс-эхо, не превышала 1%. Трехлетняя выживаемость для пациенток с отрицательными результатами стресс-эхо была 99,5%, тогда как в случае положительного результата выживаемость не превышала 69,5% [23].

Возможно проведение стресс-эхокардиографии с использованием различных стресс-агентов: дозированная физическая нагрузка, добутамин, дипиридамола, чреспищеводная электрокардиостимуляция, холодовая проба с гипервентиляцией. Среди названных тестов наиболее целесообразно использовать фармакологические тесты. Связано это с тем, что женщины отличаются более низкой толерантностью к физическим упражнениям, чем мужчины.

При сравнении добутаминовой и дипиридамоловой проб выявлена более высокая специфичность последней при нормальных коронарных артериях на коронарографии. При однососудистом поражении более высокая чувствительность показана для добутамина, а при многососудистом поражении чувствительность обоих агентов была одинакова. Среди других фармакологических агентов для проведения стресс-эхокардиографии также могут использоваться аденозин, аденозинтрифосфат, эргоновин [1].

Таким образом, преимуществами использования стресс-эхокардиографии у женщин перед нагрузочными тестами с ЭКГ являются более высокая чувствительность и специфичность, возможность более детально изучать локализацию и размеры ишемии, независимость результатов теста от уровня общефизической подготовки.

Не менее перспективным методом является визуализация миокарда и коронарных артерий с помощью контрастной компьютерной коронарографии с использованием спирального томографа. К преимуществам такого подхода относятся высокая чувствительность и специфичность (90 и 94%), возможность оценить кроме состояния миокарда еще и морфологию бляшки. Данный метод рекомендован для диагностики ИБС у пациенток низкого риска и имеющих предположительно ложноположительный результат нагрузочного теста [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также начинает входить в практику как метод диагностики ИБС. В данном случае может использоваться аденозиновая или добутаминовая проба. Преимуществом метода также является возможность оценить состояние бляшки и ее стабильность. Однако на данный момент накоплено недостаточно данных о прогностической значимости метода и особенностях его применения у женщин.

Визуализация миокарда методом сцинтиграфии с таллием-201 или технецием-99 также используется для диагностики ИБС. Показана меньшая чувствительность и специфичность метода для женщин, чем для мужчин. Обусловлено это техническими трудностями аккуратного проведения теста у женщин и артефактами, связанными с молочными железами и меньшими размерами камер сердца. Также метод менее информативен при однососудистом поражении, чаще встречающемся именно у женщин.

Факторы риска

Оценка факторов риска необходима для выявления женщин из группы риска и проведения им соответствующего исследования для подтверждения или исключения ИБС. Несмотря на то, что система SCORE позволяет оценить 10-летний риск сердечно-

сосудистых событий отдельно у мужчин и женщин, она не учитывает многие факторы риска, присущие исключительно женщинам. К таким относят: метаболические нарушения при беременности и родах, позднее наступление беременности, искусственное прерывание беременности, гормональную контрацепцию, менопаузу, гистероэктомию. Особую значимость у женщин имеет уровень С-реактивного белка и раннее появление сердечно-сосудистой патологии в семье (для женщин – ранее 65 лет). В данный момент предложены специфичные именно для женщин системы оценки риска. Наиболее известными среди них являются система Reynold (Reynolds Risk Score) и специфичная для женщин шкала, полученная при анализе данных исследования WHI (Women Health Initiative).

Особенности медикаментозной терапии ИБС у женщин

Имеющиеся у женщин анатомические и физиологические особенности не только обуславливают различия в проявлениях и диагностике ИБС, но также могут оказывать потенциальное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов. Например, к таким особенностям женского организма относят относительно большее содержание жировой ткани, изменение водного баланса в зависимости от гормонального фона (менструальный цикл, пери- и менопауза), более низкий клиренс креатинина и гломерулярную фильтрацию, более низкую активность таких ферментов, как CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, и более высокую активность CYP3A4. При этом не выявлено различий в активности CYP2C19 и CYP3A [26]. Меньший индекс массы тела и меньший объем органов приводят к меньшему объему распределения препарата у женщин [25]. Учитывая приведенные выше данные, можно предположить, что имеются различия в эффектах препаратов основных групп у мужчин и женщин. Следует отметить, что данная информация получена не на основании широкомасштабных клинических исследований, а преимущественно на основании немногочисленных оригинальных работ либо теоретических выкладок. Клиническая значимость фармакокинетических различий не всегда доказана, за исключением бета-блокаторов, верапамила и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Особенности применения бета-блокаторов у женщин

Бета-блокаторы относятся именно к той группе препаратов, эффекты которых могут существенно отличаться у мужчин и женщин. Показано, что в условиях эстрогендефицита повышается количество бета-адренорецепторов в миокарде, что теоретически может приводить к более выраженному эффекту бета-адреноблокаторов у женщин с таким состоянием. Доказано, что пропранолол и метопролол имеют более высокие уровни концентраций в плазме у женщин. Также, одновременное использование метопролола с препаратами женских половых гормонов усиливает эффекты последнего [26]. Клинически это приводит к тому, что у женщин, получающих терапию бета-блокаторами, отмечается меньший прирост частоты сердечных сокращений на нагрузку по сравнению с мужчинами. Тем не менее, в работе R. Matyal et al. показано, что терапия бета-блокаторами у лиц, перенесших инфаркт миокарда, не влияла существенно на прогноз именно у женщин, а не у мужчин [26]. Эти данные согласуются с результатами исследований MERIT-HF и COPERNICUS, где

также получены менее обнадеживающие результаты для женщин. На сколько данный факт можно объяснить исключительно особенностями фармакокинетики и фармакодинамики остается спорным вопросом, т.к. в целом у женщин заболевание характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом [27].

Особенности применения ингибиторов АПФ у женщин

Выяснено, что активность АПФ у женщин до менопаузы ниже, чем у пациенток, находящихся в менопаузе. При использовании ГЗТ эти различия нивелируются. При этом гендерных различий в фармакокинетики не было выявлено для каптоприла и лизиноприла. Для дозы рамиприла 5 мг показана более высокая концентрация в плазме у женщин, предположительно вследствие меньшего веса по сравнению с мужчинами. Тем не менее, результаты снижения артериального давления сопоставимы у пациенток обоего пола. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition) уделялось внимание вопросу эффективности терапии у женщин в сравнении с мужской популяцией. Так, HOPE показало снижение коронарных событий у женщин на 38% – результаты, сопоставимые с данными, полученными для лиц мужского пола. EUROPA подтвердила данные HOPE для мужской популяции, но в связи с небольшим количеством женщин, включенных в исследование, результаты для пациенток женского пола не имели статистической значимости. Результаты PEACE показали отсутствие статистически значимых гендерных различий.

Показаны также гендерные особенности в развитии побочных явлений при терапии ингибиторами АПФ. Например, кашель более часто развивался у пациенток женского пола.

Особенности применения антагонистов Ca у женщин

Несмотря на то, что для данной группы препаратов доказано существование гендерных особенностей в фармакокинетики, клиническое значение этих находок остается очень незначительным. Так, антагонисты Ca метаболизируются преимущественно через фермент CYP3A4, активность которого выше у женщин. Поэтому женщины отличаются более высоким клиренсом и более низкой концентрацией в плазме антагонистов кальция (нифедипин, верапамил). Но клиренс верапамила снижается с возрастом, и уже после 60 лет отмечается увеличение плазменных концентраций верапамила у женщин в сравнении с мужчинами. Именно этим и объясняют более выраженное снижение артериального давления под влиянием верапамила у женщин по сравнению с мужчинами. По данным Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCT) более выраженное снижение артериального давления у женщин после коррекции вес-доза было выявлено для амлодипина. Данный эффект препарата также зависел от сопутствующей ГЗТ.

Особенности применения ацетилсалициловой кислоты у женщин

На протяжении многих лет не вызывает сомнения эффективность приема ацетилсалициловой кислоты для вторичной профилактики ИБС, и все это время известно о существовании гендерных

особенностей при применении данной терапии. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты у пациенток женского пола значительно выше. Связывают это с более высокой активностью деградации ацетилсалициловой кислоты у мужчин путем связывания ее с глицином и глюкуроновой кислотой. Показано также, что гендерные различия в фармакокинетике менее выражены, если женщины получают ГЗТ. Исследования *in vitro* показали, что у мужчин под влиянием эквивалентных доз ацетилсалициловой кислоты отмечается более выраженное ингибирование активности тромбоцитов, которое еще более усиливается под влиянием тестостерона.

Несмотря на столь очевидные различия в фармакокинетике препарата, клиническая эффективность приема ацетилсалициловой кислоты доказана для пациентов обоего пола. Спорным остается вопрос эффективности ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики ИБС у женщин. По данным Women's Health Study (39 876 практически здоровых женщин получали 100 мг аспирина через день), хотя и было выявлено снижение риска инсульта на 24%, существенного влияния терапия ацетилсалициловой кислотой на риск инфаркта миокарда и смертность не оказывала, за исключением группы женщин старше 65 лет. В данном исследовании не было показано, что характер гормонального статуса, ГЗТ, факторы риска оказывают влияние на эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с помощью ацетилсалициловой кислоты. Что касается вторичной профилактики, то результаты Antithrombotic Trialists's Collaboration продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин [28]. В то же время в работе L.H. Cavallari показано, что ацетилсалициловая кислота в меньшей степени снижала агрегацию тромбоцитов у женщин, чем у мужчин, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку [29].

Особенности применения клопидогреля у женщин

Не было выявлено значительных различий в плазменной концентрации клопидогреля и его активных метаболитов у лиц разного пола. В исследованиях CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) и CLASSICS (The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) не найдено клинических различий в терапии у мужчин и женщин. При этом, хотя протективный эффект клопидогреля сопоставим у мужчин и женщин, частота кровотечений была выше у женщин (21% и 43% соответственно) [30].

Особенности применения статинов у женщин

Известно, что симвастатин и аторвастатин метаболизируются через фермент CYP3A4, а флувастатин через – CYP2C9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой CYP. Как было сказано выше, доказана различная активность для CYP3A4 и CYP2C9 у мужчин и женщин. Если не учитывать данные незначительных малочисленных оригинальных исследований, то, в целом, можно сказать, что плазменные концентрации статинов выше у женщин, чем у мужчин. Хотя при этом нет рекомендаций по снижению дозы препаратов у женщин, риск побочных явлений у них значительно выше, чем в мужской популяции. Клинические исследования доказали эффективность

терапии статинами для профилактики сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин. Так, по данным мета-анализа J. Larosa et al., статины были одинаково эффективны у пациентов обоего пола. Снижение риска крупных коронарных событий у женщин составило 29%, у мужчин – 31%, что было статистически сопоставимо [31]. Показана эффективность терапии статинами у женщин, перенесших инфаркт миокарда, для предотвращения последующих нефатальных коронарных событий, смерти от ИБС, реваскуляризации. При этом, хотя снижение смерти от всех причин и сердечной смерти были выявлены для обоих полов, результаты для женской популяции были несколько менее выражены, чем для мужчин [32]. В литературе неоднократно отмечались имеющиеся большие социально-экономические проблемы, связанные с терапией статинами. Так, доказано, что как врачи общей практики, так и кардиологи, менее склонны назначать статины пациенткам женского пола.

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что наличие гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, используемых для терапии ИБС, не вызывает сомнения. Однако в официальных источниках нет ни единой рекомендации по изменению доз препаратов при их применении у женщин. Отчасти, это связано с отсутствием четких научных данных (женская популяция мало представлена в клинических исследованиях, отсутствуют исследования, ставившие прямой задачей выявление гендерных различий), отчасти – с социальными и экономическими особенностями. Помимо физиологических и анатомических особенностей имеются также явные социальные различия в подходах к терапии в зависимости от пола пациента. Так, женщины реже, чем мужчины, получают основные препараты для терапии ИБС – аспирин, бета-блокаторы, статины [33, 34]. Однозначно можно сказать о необходимости дальнейшего изучения терапии ИБС с позиций гендерной медицины.

Особенности хирургического лечения ИБС у женщин

Несмотря на то, что как Европейские, так и Американские рекомендации по применению хирургического лечения ИБС, не отличаются для мужчин и женщин, Европейские реестры регистрируют менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин в сравнении с мужчинами. Так, в США ежегодно проводится более 1,2 миллиона чрезокожных вмешательств на коронарных артериях, и среди этих пациентов женщины составляют не более 30% [35]. Хотя смертность и интраоперационные осложнения значительно снизились при применении современных методов чрезокожного вмешательства на коронарных артериях, частота осложнений у женщин после операций сохраняется более высокой в сравнении с пациентами мужского пола. По данным Национального института сердца, легких и крови (США), уровень ранней смертности после коронарной ангиопластики среди женщин выше, чем среди мужчин (2,6 и 0,3% соответственно, $p < 0,001$). Данное явление пытаются объяснить более старшей возрастной группой женщин, поступающих как для планового, так и для неотложного вмешательства, меньшим диаметром коронарных артерий, большим количеством сопутствующей патологии у женщин, в первую очередь, сахарного диабета. При этом, когда в современных регистрах все эти факторы учитывались при статистическом анализе, краткосрочный и длительный про-

Таблиця. Результаты клинических исследований ГЗТ

	Период наблюдения, годы	Количество женщин	ГЗТ/дизайн	Результаты
HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)	4,1	2763	Конъюгированные эстрогены (0,625 мг) + медроксипрогестерона ацетат	Не выявлено снижения сердечно-сосудистых событий, связанных с ИБС. Отмечалось повышение уровня сердечно-сосудистых событий в первый год терапии. Не обнаружено роста тромбозов и желчно-каменной болезни
WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen)	2,8	423	Первая группа (с удаленной маткой) – чистые эстрогены, вторая группа (с интактной маткой) эстрогены + медроксипрогестерона ацетат, третья группа – плацебо. Также витамин Е или витамин С или плацебо. Ангиография до начала терапии и в конце наблюдения	Риск был выше в группах с активной ГЗТ
EPAT (Prevention of Atherosclerosis Trial)	2	222	Микродозы 17 α -эстрадиола или плацебо у женщин в постменопаузе	Выявлено уменьшение коэффициента интима-медиа у женщин, имеющих изначально повышенный уровень холестерина ЛПНП, но не имеющих клинических признаков атеросклероза
PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis)	1	321	17 α -эстрадиол в комбинации с прогестинами или плацебо у женщин в постменопаузе	Не выявлено уменьшения коэффициента интима-медиа
PHASE (Papworth HRT and Atherosclerosis Survival Enquiry)		255	17 α -эстрадиол в комбинации с норэтистероном или плацебо у женщин в постменопаузе	Остановлено досрочно. Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия наблюдались чаще в группе, получавшей ГЗТ
ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis)	3,2	309	Средний возраст 66,7, максимальный – не старше 80 лет	Не выявлено различий между группами в прогрессировании атеросклероза
WHI (Women's Health Initiative)	8,5	16608	50–79 лет	Прекращено досрочно в связи с повышением риска рака груди

гноз у мужчин и женщин серьезно не отличался. Оценить истинный уровень рестенозов и реваскуляризации у женщин, перенесших чрезкожное вмешательство на коронарных артериях, достаточно сложно, т.к. изначально количество женщин в подобных исследованиях было очень невелико [35, 36].

Весьма противоречивые данные имеются в литературе относительно результатов коронарного шунтирования у женщин. Так, P.A. Kurlansky et al. отмечают, что женщины, перенесшие пластику коронарных артерий, имели сопоставимые с мужчинами результаты в отношении продолжительности и качества жизни [37]. В то же время Edwards при анализе, включившем весьма убедительное количество наблюдений (97 153 пациентки), показывает, что у женщин риск операционного вмешательства значительно выше, чем у мужчин, и это справедливо только для пациенток, принадлежащих к группе очень высокого риска. Более высокий риск осложнений отмечен также и в работе J.H. Lee et al., где оценивались вмешательства на неработающем сердце [38]. Высокий уровень осложнений на госпитальном этапе, а также худший общий профиль здоровья и худшую выживаемость после пластики коронарных артерий у женщин отметил J.S. Carey et al. при наблюдении за 287 женщинами и 1048 мужчинами [39].

Гормонозаместительная терапия: польза и риск для профилактики ИБС

В настоящее время существует выраженное противоречие между теоретическим выводом о кардиопротекторном эффекте эстрогенов и результатами клинических исследований с использованием ГЗТ. Так, несмотря на оптимистичные результаты первых исследований, более поздние исследования, такие как WISE (Women and Ischemia Syndrome Evaluation), HERS (Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative) и др. не подтвердили столь многообещающих эффектов такой терапии (таблица).

Достаточно много критических замечаний было высказано в литературе в связи с особенностями планирования и дизайна данных исследований. Так, в исследовании WHI при включении пациенток не учитывались такие факторы, как наличие тяжелой гипертензии, ранее перенесенные переломы в связи с остеопорозом, рак молочной железы в прошлом или у ближайших родственников, риск сердечно-сосудистых заболеваний. Обращает на себя внимание неоднородность исследуемых групп: различные периоды времени от начала менопаузы до назначения терапии, особенно включение в исследование женщин старше 70 лет. К примеру, в том же исследовании WHI 66% участниц были старше 60 лет и 21% – старше 70 лет. Безусловно, в реальной клинической практике пациентки этих двух групп не являются кандидатами на получение ГЗТ. В некоторые исследования включали женщин, ранее длительно получавших гормональную терапию по другим показаниям (например, контрацепция). В исследовании WISE наблюдалось повышение риска осложнений ИБС на коротком периоде наблюдения – сразу же после начала терапии. Повышение риска осложнений ИБС в начале терапии и последующее его снижение отмечалось также в исследованиях WHI и HERS [40]. Были проведены попытки уменьшить неоднородность групп. Так, C.D. Furberg et al. при анализе подгрупп выявили, что негативное влияние ГЗТ отмечалось в группах женщин, получающих препараты дигиталиса, и активных курильщиц [41]. Но для подтверждения этих данных необходимы отдельно спланированные исследования.

По-видимому, назначение ГЗТ имеет протективное значение только в раннем периоде менопаузы и в периоде пременопаузы.

Другой заслуживающей внимания точкой зрения является мнение, что эстрогены эффективны в профилактике ИБС только тогда, когда лечение начато до появления признаков прогрессирующего атеросклероза [42].

Таким образом, длительное акцентирование внимания на проблеме ИБС у мужчин привело к тому, что отмечается явно недостаточное внимание к этому заболеванию у пациенток женского пола. G.W. Mikhail утверждает, что ИБС у женщин на данный момент недостаточно диагностируема, женщины часто получают недостаточную медицинскую помощь и, в целом, ИБС у женщин недостаточно изучена. Подобное положение требует дополнительных исследований в данной области, в то же время уже известные особенности диагностики и терапии ИБС у женщин следует активно учитывать в ежедневной клинической практике.

Литература

1. Стаднюк, Л.А., Лапшин, О.В., Дынник, О.Б. и др. Стресс-эхокардиография. [Текст]//Л.А. Стаднюк, О.В. Лапшин, О.Б. Дынник. – К., 2000. – 166 с.
2. Heras M. Ischemic heart disease in women: clinical presentation, non-invasive testing and management of acute coronary syndromes//Rev. Esp. Cardiol. – 2006. – V. 59. – P. 371–381.
3. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases?//Eur. Heart J. – 2005. – V. 26, №16. – P. 1571–1572.
4. Mosca L., Manson J.E., Sutherland S.E. et al. Cardiovascular disease in women//Circ. – 1997. – V. 96. – P. 2468–2482.
5. Guidelines of management of stable angina pectoris. Joint task force of the European society of cardiology//Eur. Heart J. – 2006. – V. 27. – P. 1341–1381.
6. McSweeney J.C., Cody M., O'Sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction//Circ. – 2003. – V. 108. – P. 2619–2623.
7. Fox K.F. Investigation and management of chest pain//Heart. – 2005. – V. 91. – P. 105–110.
8. Pepine C.J., Abrams J., Marks R.G. et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators//Am. J. Cardiol. – 1994. – V. 74, №3. – P. 226–231.
9. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Erbel R. et al. Ten-year outcome after coronary angioplasty in patients with single-vessel coronary artery disease and comparison with the results of the Coronary Artery Surgery Study (CASS)//Am. J. Cardiol. – 2000. – V. 85, №3. – P. 321–326.
10. Kaski J.C. Cardiac syndrome in women: the role of estrogen deficiency//Heart. – 2006. – V. 92 (Suppl. III). – P. 1115–1119.
11. Lerman A., Sopko G. Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: are we smarter?//J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – V. 47. – P. S59–S62.
12. Barret-Conner E., Wilcosky T., Wallace R.B. et al. Resting and exercise electrocardiographs abnormalities associated with sex hormone use in women//Am. J. Epidemiol. – V. 123, №1. – P. 81–87.
13. Stangl V., Witzel V., Baumann G. et al. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women//Eur. Heart J. – 2008. – V. 29, №6. – P. 707–717.
14. Detry J.M., Kapita B.M., Cosyns J. et al. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease//Circ. – 1977. – V. 56, №5. – P. 756–761.
15. Clark P., Glasser S.P., Lyman G.H. et al. Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle//Am. J. Cardiol. – 1988. – V. 61, №1. – P. 197–199.
16. Lloyd G.W., Patel N.R., McGing E. et al. Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease?//Heart. – 2000. – V. 84. – P. 189–192.
17. Skafar D.F., Rui X., Morales J. et al. Female sex hormones and cardiovascular disease in women//J. Clin. Endocrin. Metab. – 1997. – V. 82, №12. – P. 3913–3918.
18. Stoletniy L.N., Pai R.G. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women//Circ. – 1997. – V. 96. – P. 904–910.
19. Alexander K.P. et al. Value of exercise treadmill testing in women//JACC. – 1998. – V. 32. – P. 1657–1664.
20. Kwok Y.S., Kim C., Grady D. et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women//Am. J. Cardiol. – 1999. – V. 83. – P. 660–666.
21. Dhond M.R., Nguyen T., Whitley T.B. et al. Prognostic value of 12-lead electrocardiogram during dobutamine stress echocardiography//Echocardiography. – V. 17, №5. – P. 429–432.
22. Kim C., Kwok Y.S., Redberg H.R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: a meta-analysis//Am. Heart J. – 2001. – V. 142. – P. 934–944.
23. Schannwell C.M., Lazica D., Plehn G. et al. The current status of noninvasive cardiac diagnosis in women with suspected coronary heart disease//Med. Klin. (Munich). – 2002. – V. 15. – P. 513–521.
24. Masini M., Picano E., Lattanzi F. et al. High dose dipyridamole-echocardiography test in women: correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography//J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – V. 12. – P. 682–685.
25. Cortigiani L., Dodi C., Paolini E.A. et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease//J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – V. 32. – P. 1975–1981.
26. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics?//Clin. Pharmacokinet. – 2002. – V. 41, №5. – P. 329–342.
27. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers//Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – V. 66, №6. – P. 594–601.
28. Matyal R., Mahmood F., Panzica P. et al. Sex-related differences in outcome after high-risk vascular surgery after the administration of beta-adrenergic-blocking drugs//J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2008. – V. 22, №3. – P. 354–360.
29. Mikhail G.W. Coronary heart disease in women//BMJ. – 2005. – V. 331. – P. 467–468.
30. Ridker P.V. et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women//N. Eng. J. Med. – 2005. – V. 325, №13. – P. 1293–1304.
31. Cavallari L.H. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke//Ann. Pharmacother. – 2005. – V. 40, №5. – P. 812–817.
32. Berger J.S., Bhatt D.L., Cannon C.P. et al. The relative safety and efficacy of clopidogrel in women and men: meta-analysis of 79,613 patients enrolled in CREDO, CURE, CLARITY-TIMI 28, COMMIT, and CHARISMA//Circ. – 2007. – V. 116. – P. 483–489.
33. Larosa J., Jiang H.E., Vupputiri S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials//JAMA. – 1999. – V. 282, №24. – P. 2340–2346.
34. Karp I., Chen S.-F., Pilote L. Sex differences in the effectiveness of statins after myocardial infarction//CMAJ. – 2007. – V. 30. – P. 1503–1507.
35. Enriquez J.R., Pratap P., Zbilut J.P. et al. Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, beta-blockers, or statins//Gend. Med. – 2008. – V. 5, №1. – P. 53–61.
36. Lahoz C., Mantilla T., Taboada M. et al. Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease//Int. J. Cardiol. – 2008, May 15. – Epub. ahead of print.
37. Lansky A.J., Hochman J.S., Ward P.A. et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women//Circ. – 2005. – V. 111. – P. 940–953.
38. Robertson T., Kennard E.D., Mehta S. et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry//Am. J. Cardiol. – 1997. – V. 80. – P. 26K–39K.
39. Kurlansky P.A., Traad E.A., Galbut D.L. et al. Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women//Ann. Thorac. Surg. – 2002. – V. 74. – P. 1517–1525.
40. Lee J.H., Capdeville M., Murrel H.K. Does gender influence the outcome of beating heart surgery//Chest. – 2000. – V. 118. – P. 212S.
41. Carey J.S., Cukingnan R.A., Singer L.M. Health status after myocardial revascularization: inferior results in women//Ann. Thorac. Surg. – 1995. – V. 59. – P. 112–117.
42. Waters D.D., Gordon D., Rossouw J.E. et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation//Circ. – 2004. – V. 109. – P. e53–e55.